

Szekunder malignus tumorok előfordulása rheumatoid arthritisben

Szekanecz Éva, Szűcs Gabriella, Kiss Emese, Szabó Zoltán, Szántó Sándor, Tarr Tünde, Szántó János, Szekanecz Zoltán

BEVEZETÉS – A rheumatoid arthritises betegek túlélési adatai az utóbbi évtizedekben javultak; a hosszabb élettartam következtében előtérbe került a krónikus szervi szövődmények, ezen belül a szekunder tumorok megelőzése és kezelése. Számos reumatológiai kórképben, így rheumatoid arthritisben is gyakoribbak a lymphoproliferatív kórképek, a szolid tumorok közül a bronchuscarcinoma incidenciája is magasabb. A rheumatoid arthritis kezelésében a ma már ritkán alkalmazott gyógyszerek – elsősorban a cyclophosphamid és az azathioprin – valószínűleg fokozzák a tumorképződést. A biológiai szerek több nagy metaanalízis alapján fokozhatják a lymphomák kialakulásának rizikóját, de aktív, terápiarefrakter betegeket kezelve a haszon meghaladhatja a kockázatot.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – A tanszékünkön gondozott 516 rheumatoid arthritises beteg adatait áttekintve elemeztük a szekunder malignitások előfordulását, típusait. Bár az esetszám relatíve kicsi, a Health for All adatbázis átlagpopulációs adataihoz viszonyítva a daganatok standard incidenciarátaját is (SIR) elemeztük.

EREDMÉNYEK – Az 516 gondozott rheumatoid arthritises beteg között 13 betegen (11 nő és 2 férfi) fejlődött ki malignus daganat (a betegek 2,5%-a). Két betegnél a daganat még a rheumatoid arthritis kezdete előtt jelentkezett. A daganatos rheumatoid arthritises betegek között relatíve még nagyobb női túlsúly (5,5:1) észlelhető. A vizsgált betegek átlagéletkora a rheumatoid arthritis felismerésekor átlagosan 51,4 év, a tumor megjelenésekor 61,8 év volt. A rheumatoid arthritis kezdetétől átlagosan 11,2 év telt el a daganat jelentkezéséig. Eddig öt beteg hunyt el, négy a tumor következtében, az ötödik beteg a daganat szempontjából gyógyultnak volt tekinthető, de amyloidosis alakult ki nála. A túlélő nyolc beteg esetében jelenleg az átlagos túlélés már 7,3 év, az összes beteget tekintve a túlélés 4,7 év. A 13 daganat típusát tekintve hat esetben bronchusrák, emellett két pajzsmirigyrák, valamint egy-egy cutan B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma, emlőrák, epehólyagrák, vastagbélrák és hasnyálmirigyrák igazolódott. A Health for All adataihoz képest rheumatoid arthritisben az összes malignitást tekintve a SIR 1,12 (CI: 0,91-1,33) volt, az egyes daganattípusokat tekintve a SIR 2,2 és 70,7 között mozgott. A betegek közül egy részesült az onkogenitást valószínűleg fokozó cyclophosphamidkezelésben, viszont többen kaptak methotrexatot és anti-TNF biológikumot.

SECONDARY MALIGNANCIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

INTRODUCTION – The outcome of rheumatoid arthritis (rheumatoid arthritis) has become more favourable during the past years. Due to longer life expectancy, more attention should be paid to long-term comorbidities, such as malignancies secondary to RA. The incidence of malignant lymphoproliferative diseases, as well as solid tumours is higher in a number of rheumatic diseases including RA. Some cytotoxic agents, primarily cyclophosphamide and azathioprine, nowadays very rarely used for the treatment of RA, may further increase cancer risk. Biological therapy may also increase the risk of lymphomas, however, as these agents are used for the treatment of severe, active arthritis, benefit may override such risks.

PATIENTS AND METHODS – Altogether 516 RA patients undergoing follow-ups in our department were assessed for secondary malignancies. Although the number of RA patients with tumour is relatively small, we compared our cohort to the Health for All database and calculated standard incidence ratios (SIR).

RESULTS – We identified 13 cases of malignancy (11 females, 2 males) in the 516 RA patients (2.5%). In two patients, cancer developed before the onset of RA. RA patients with malignancy may have even higher female predominance (5.5:1) than usual. The mean age at onset of RA was 51.4 years, while that at the diagnosis of malignancy was 61.8 years. The mean disease duration of RA at the time of cancer diagnosis was 11.2 years. Five patients died, 4 due to the underlying malignancy. In the fifth patient, the tumour had been cured but the patient died due to amyloidosis. Among the 8 surviving patients, the mean survival time was 7.3 years, while the overall survival was 4.7 years. Regarding types of malignancies, 6 patients had bronchial cancer, 2 had follicular thyroid cancer, while one patient had cutaneous B cell lymphoma, one had breast cancer, one had gall bladder cancer, one had colorectal cancer and one had pancreas cancer. In comparison to the Health for All database, the overall SIR of all malignancies in RA was 1.12 (CI: 0.91-1.33) varying between 2.2 and 70.7 among different tumour types. Only one cancer patient received cyclophosphamide therapy and some received methotrexate or anti-TNF agents.

KÖVETKEZTETÉS – Rheumatoid arthritises betegeink között 13 malignus tumort találtunk. Ebben a körképben a szekunder tumorok, ezen belül a hörgőrák, és – irodalmi adatok alapján – a lymphoma előfordulása gyakoribbá válik. Az alapbetegség megfelelő kezelése, gondozása csökkentheti a szekunder tumorok kialakulásának kockázatát.

rheumatoid arthritis, immunszuppresszió, daganatkeltés, szekunder tumorok

CONCLUSION – We identified 13 cases of malignancy among our RA patients. In RA, secondary tumours including bronchial cancer and lymphomas are more common than in the general population. The adequate treatment and follow-up of these patients may help us to lower the risk of malignancies secondary to RA.

rheumatoid arthritis, immunosuppression, tumor development, secondary malignancies

dr. Szekanecz Éva, dr. Szántó János: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Onkológiai Tanszék/Debrecen University, Medical and Health Scientific Centre, Department of Oncology, Debrecen

dr. Szűcs Gabriella, dr. Szabó Zoltán, dr. Szántó Sándor, dr. Szekanecz Zoltán (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék/Debrecen University, Medical and Health Scientific Centre, Institute of Internal Medicine, Department of Rheumatology,

H-4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: szekanecz@gmail.com

dr. Kiss Emese: Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest/
National Institute of Rheumatology and Physiotherapy, Budapest

dr. Tarr Tünde: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen/Debrecen University, Medical and Health Scientific Centre, Institute of Internal Medicine, 3rd Department of Internal Medicine, Division of Clinical Immunology, Debrecen

Érkezett: 2008. július 22. Elfogadva: október 28.

Számos autoimmun reumatológiai betegségben – elsősorban rheumatoid arthritisben, szisztémás sclerosisban, Sjögren-szindrómában, szisztémás lupus erythematosusban, dermatomyositisben és bizonyos szisztémás vasculitisekben – megnövekszik a szekunder malignus daganatok, ezen belül a lymphoproliferatív kórképek, illetve egyes szolid tumorok incidenciája (1–10). Ismeretes az is, hogy az immunszuppresszió során alkalmazott bizonyos gyógyszerek (például azathioprin, cyclophosphamid, esetleg biológiai szerek) is fokozhatják a daganatképződést (1, 3–5, 9–16).

Rheumatoid arthritisben megfigyelték a lymphoproliferatív megbetegedések gyakoribbá válását, miközben a gyomor- és colorectalis daganatok rizikóját csökkentnek találták az átlagpopulációhoz viszonyítva (5, 9, 10, 16, 17). Az alapbetegség mellett a rheumatoid arthritis kezelésében alkalmazott klasszikus bázisterápiás (DMARD) szerek és a biologikumok, ezen belül elsősorban a tumornekrózis-faktor- α (TNF- α) gátlók is fokozhatják a tumorincidenciát (1, 16, 18–23). E tekintetben az alapbetegség, illetve a kezelés okozta tumorkeltő hatást nagyon nehéz elválasztani egymástól. A tartósan aktív arthritis egyfelől fokozza a szekunder tumorok incidenciáját; az immunszuppresszió viszont – bár önmagában carcinogen lehet – a gyulladásos aktivitás jelentős csökkentése révén kedvező hatást fejthet ki (1, 16). Összességében fontos kiemelni, hogy a lymphoma és egyéb szekunder tumorok képződését illetően valószínűleg a rosszul kezelt, tartósan aktív

alapbetegség a fő rizikófaktor, a többi tényező feltehetően másodlagos.

Jelen munkánkban a rheumatoid arthritis és tumorigenezis viszonyának áttekintése mellett a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Reumatológiai Tanszékén gondozott 516 rheumatoid arthritises beteg adataiból gyűjtöttük össze és elemeztük a malignus daganatos eseteket. Célunk az volt, hogy kimutassuk, milyen típusú malignitások alakulnak ki rheumatoid arthritisben, és ezen daganatok összefüggettek-e az alapbetegséggel, illetve az immunszuppresszív kezeléssel.

Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszékén 1994–2008. április között megjelent és gondozott (2007–2008 folyamán is legalább egy alkalommal jelentkezett) 516, rheumatoid arthritisben szenvedő beteg adatait dolgoztuk fel retrospektív módon számítógépes adatbázis és a betegkartonok, kórrajzok segítségével. A rheumatoid arthritis kórismézése az esetek többségében az ACR klasszifikációs kritériumrendszer alapján történt (24). A daganatokat különböző képalkotó eljárások (röntgen, ultrahang, CT, MRI), endoszkópos módszerek és biopsziás szövettani mintavételek alapján diagnosztizálták. Vizsgáltuk a leggyakrabban megjelenő daganatféleséget, a szövettani típusokat,

az alkalmazott immunszuppresszív terápiát. A daganatban is szenvedő 13 rheumatoid arthritises beteg részletes adatait az 1. táblázat tartalmazza. A rheumatoid arthritises betegek körében nyert daganatgyakorlati adatokat összevetettük az átlagpopuláció adataival, amelyet a HFA (Health for All) adatbázisból kaptunk. Mivel a legtöbb daganattípus betegeink között csak egy-két esetben fordult elő, ezért részletes statisztikai elemzésre nem nyílt mód. Tájékoztatásul azonban meghatároztuk az egyes standard incidenciára értékeket (SIR), de ezekből messzemenő következtetéseket nem vontunk le.

Eredmények

A tanulmányban 516, a tanszékünkön gondozott rheumatoid arthritises beteg adatait dolgoztuk fel. Azt a beteget tekintettük gondozottnak, aki korábban is legalább évente egyszer megjelent rendelésünkön, és 2007–2008 folyamán legalább egyszer járt kontrollon. A vizsgált betegek között összesen 13 betegnél fejlődött ki malignus daganat (a betegek 2,5%-a) (1. táblázat). Két betegnél (a 8. és a 11. számú személyek) még a rheumatoid arthritis kezdete előtt jelentkezett tumor. A 8. betegnél a rheumatoid arthritis kezdete előtt öt évvel bronchuscarcinoma, amely meggyógyult, a 11. számú betegnél a rheumatoid arthritis fellépte előtt

egy évvel follicularis pajzsmirigyrák. A két beteg túlélése 10, illetve kilenc év, így gyógyultnak tekinthetők. A tumoros rheumatoid arthritises beteg közül kető volt férfi (15%) és 11 nő (85%). Amíg tehát a teljes rheumatoid arthritises betegpopulációnkban a férfi:nő arány 1:3,6, addig a daganatos betegek közt ez 1:5,5. A vizsgált betegek átlagéletkora a rheumatoid arthritis felismerésekor 51,4 év (32–67 év) volt. A tumor megjelenésekor a betegek átlagéletkora 61,8 év (40–76 év) volt. A rheumatoid arthritis kezdetétől átlagosan 11,2 év (–5 év–28 év) telt el a daganat jelentkezéséig (a két, rheumatoid arthritist megelőző tumor esetében ez az idő –5, illetve –1 év). A 13 beteg közül mostanáig öt hunyt el (38%), a halál négy esetben a kiterjedt daganat direkt következménye volt. A 12. betegnél a pajzsmirigyrák gyógyultnak volt tekinthető, a cachexiához és halálhoz amyloidosis vezetett. A halál mind az öt betegnél két éven belül, négy esetben fél éven belül bekövetkezett. A meghalt betegek átlagos túlélése 0,7 év volt, a jelenleg is élő betegek átlagos túlélése most 7,3 év, az összes beteg átlagos túlélése 4,7 év (1. táblázat).

A 13 daganat típusát tekintve az esetek csaknem felében, hat esetben bronchuscarcinoma igazolódott. Emellett két esetben pajzsmirigyrák (mindkét esetben follicularis carcinoma), egy-egy esetben non-Hodgkin-lymphoma, emlőrák, epehólyagrák, vastagbélrák és hasnyálmirigyrák jelentkezett (1. táblázat).

1. TÁBLÁZAT

Malignus daganatok előfordulása 516 rheumatoid arthritises betegen

Sorszám	Születés	RA kezdete	Tumor	Tumorkezdet	Halál	Túlélés (év)	Terápia	Dohányzás
1. (nő)	1937	1982	bronchuscarcinoma	2005. február	2005. október	0,7	SSZ, MTX, LEF	+
2. (nő)	1946	1989	cutan B-sejtes NHL*	2004. április	–	4	–	–
3. (nő)	1929	1989	bronchuscarcinoma	2004. július	–	4	SSz, Au, MTX	–
4. (férfi)	1943	1982	bronchuscarcinoma	1999. április	–	9	SSZ, MTX	+
5. (nő)	1951	1983	emlőcarcinoma	1991. május	–	17	MTX, LEF, ETA	–
6. (férfi)	1938	1976	bronchuscarcinoma	2004. november	2005. január	0,2	Au, CPH, CsA, MTX	+
7. (nő)	1953	2002	bronchuscarcinoma	2004. december	–	4	SSZ, LEF	+
8. (nő)	1944	2003	bronchuscarcinoma	1998. június	–	10	SSZ, MTX, LEF, ADA, INF	+
9. (nő)	1938	1994	cholecystacarcinoma	2001. június	2001. augusztus	0,2	–	–
10. (nő)	1927	1984	colonicarcinoma	2001. július	2001. október	0,2	CHL, Au	–
11. (nő)	1936	2000	pajzsmirigy-carcinoma	1999. október	–	9	SSZ, CsA, MTX, INF, ADA	–
12. (nő)	1925	1984	pajzsmirigy-carcinoma	2001. április	2003. augusztus (amyloidosis)	2	CHL, Au	–
13. (nő)	1948	2005	pancreascarcinoma	2007. május	–	1	MTX, INF	+

ADA: adalimumab, amyl.: amyloidosis, Au: arany, CHL: chloroquin, CPH: cyclophosphamid, CsA: ciklosporin A, ETA: etanercept, INF: infliximab, LEF: leflunomid, MTX: metotrexat, NHL: non-Hodgkin-lymphoma, RA: rheumatoid arthritis, SSZ: szulfasalazin

2. TÁBLÁZAT

Az egyes daganatfélések standard incidenciaráta-értéke (SIR)

Daganattípus	Populációs incidencia/ 100 000 lakos*	RA-incidencia/516 beteg	RA-incidencia/100 000	SIR
Bronchuscarcinoma	106,2	6	1162,8	10,9
Colorectalis carcinoma	86,2	1	193,8	2,2
Emlőrák	78,8	1	193,8	2,5
Cholecystacarcinoma	10,5	1	193,8	18,5
Pajzsmirigy-carcinoma	5,5	2	387,6	70,7
Lymphoma	31,7	1	193,8	6,1

*A Health for All adatbázis alapján
RA: rheumatoid arthritis

Bár a statisztikai elemzéshez a daganatok száma meglehetősen kicsi, a Health for All adatbázis alapján – amely a magyarországi, a lakosságra vonatkoztatott incidenciaadatokat tartalmazza – tájékoztatásul közöljük a rheumatoid arthritises betegeinken észlelt SIR-értékeket azokban a tumortípusokban, amelyekben a mi betegeink is szenvedtek (2. táblázat). Az összes malignitást tekintve a SIR 1,12 (CI: 0,91–1,33) volt. Rheumatoid arthritises betegeink és az átlagpopuláció összehasonlításakor a hörgőrák, pajzsmirigyrák, colorectalis rák, emlőrák, epehólyagrák és NHL SIR-értékei sorrendben 10,9, 70,7, 2,2, 2,5, 18,5 és 6,1 voltak (2. táblázat).

Az egyéb kóroki tényezőket tekintve hat beteg tartósan dohányzott. A dohányzásnak mind a rheumatoid arthritis, mind a daganatkeltés szempontjából kóroki szerepe lehet. A hat hörgőrákos beteg közül öt dohányzott (83%) (1. táblázat). A 13 beteg közül kettőnél (5. és 11. beteg) szekunder Sjögren-szindróma is társult, ez önmagában is fokozott daganatrizikót jelent. A tumoros rheumatoid arthritises betegek többsége a rheumatoid arthritis igen súlyos altípusába tartozott: több esetben már ízületi protézisét végeztek, néhányuknál az anti-CCP is extrém magas volt; a betegek közül 11 (85%) több mint egy DMARD-ot kapott, sőt, négy (31%) biológikumot is.

A daganatos rheumatoid arthritises betegek terápiáját vizsgálva, a betegek közül mindössze egy (6. beteg) részesült az onkogenitást egyértelműen fokozó CPH-kezelésben (1. táblázat). A betegek közül nyolc (61%) kapott valaha methotrexátot. Egy vagy több biológiai készítményt négy beteg (31%) kapott (1. táblázat).

Megbeszélés

Az elmúlt évtizedekben a diagnosztikai és terápiás lehetőségek bővülésével – különösen az anti-CCP-antitest meghatározásával, az ultrahang- és MR-vizsgálat elterjedésével, valamint a biológiai terápia bevonulásával – javultak a rheumatoid arthritises betegek túlélési adatai. Ennek megfelelően az utóbbi időben az érdeklődés előterébe a hosszabb túlélés következtében

lényegessé váló krónikus komorbiditások és az ezekkel kapcsolatos túlélési adatok kerültek (9, 10, 20). Elsősorban az akcelerált atherosclerosis és az ezzel kapcsolatos megnövekedett vascularis halálozás, valamint a szekunder tumorok kérdése áll az érdeklődés középpontjában. Ezzel párhuzamosan ugyancsak fókuszba került az antireumatikus gyógyszereknek, a DMARD-oknak és a biológikumoknak a vasculatúra és a daganatkeltésre gyakorolt (mellék)hatásai is (1, 2, 9, 10–15, 20). Már itt hangsúlyozni kell, hogy az egész kérdéskörrel kapcsolatban inkább rövid távú, korlátozott számú adat áll rendelkezésre; egy ilyen krónikus szövődmény, mint a szekunder tumor, több adat, hosszabb távú vizsgálatok szükségesek.

Ami a rheumatoid arthritis és a szekunder tumorok összefüggéseit illeti, egy megbízható, közelmúltban publikált metaanalízist tekintve az összes malignitás standard incidenciarátája (SIR) 1,05, a lymphomáé 2,08, a hörgőráké 1,6 volt (9). A nagyobb vizsgálatok alapján elmondható, hogy a SIR 0,95 és 1,07 közt változik (2). Úgy tűnik, a tumorgenezis szempontjából a tartósan aktív alapbetegség a legfontosabb (1, 16). A társuló malignitások kialakulásának rizikója (SIR) hosszabb fennállás és az alapbetegség tartós aktivitása esetén mintegy 26-szoros a tartósan alacsony betegség-aktivitású esetekkel szemben (1). Csak a lymphomát tekintve, a kis betegségaktivitáshoz képest a rheumatoid arthritis közepes aktivitása esetén nyolcszoros, nagy aktivitása esetén pedig 70-szeres lesz a rizikó (16). Ezen belül a gyorsult vörösvértestsüllyedés, a duzzadt és érzékeny ízületek száma a lymphoma kialakulásának független rizikófaktorainak tekinthetők (9, 10). Az egyébként is leukopeniával, hepatosplenomegaliával járó Felty-szindrómás betegeknél a lymphoma kialakulásának rizikója mintegy 12-szeres (17). A fokozott lymphomainszidenciának – a Sjögren-szindrómához és a szisztémás lupus erythematosushoz (SLE) hasonlóan – a fokozott, krónikus B-sejt-stimuláció lehet az oka. Míg korábban a B-sejtek szerepét nem tartották alapvetőnek a rheumatoid arthritis patogenezisében, mára egyértelművé vált, hogy a B-sejtek az antigén-prezentációban, a reumafaktor és a citrullinált fehérjék elleni autoantitestek termelésében is kiemelt

szerepet játszanak. Tartósan magas szérumreumafaktor-szint mellett nagyobb a lymphomák kialakulásának rizikója (5). Ami a szolid tumorokat illeti, a hörgőrák rizikóját több tanulmányban is fokozottnak találták (2, 9); a colorectalis daganatok és az emlőrák gyakorisága az átlagpopulációéval összevethető, esetleg annál ritkább (2, 9, 10).

A lymphoma és egyéb szekunder tumorok képződését illetően valószínűleg a rosszul kezelt, tartósan aktív alapbetegség a fő rizikófaktor.

A tanszékünkön gondozott 516 rheumatoid arthritises beteg közül 13 betegnél (a betegek 2,5%-ánál) találtunk malignus tumort. A daganat 11 esetben követte a rheumatoid arthritis felléptét, két esetben megelőzte azt. Az egyes daganattípusokat tekintve, bár a szakirodalom elsősorban az NHL gyakoribbá válását elemzi (9, 10), a mi esetünkben a bronchuscarcinoma volt a leggyakoribb (hat eset, 46%), ezt a pajzsmirigy follicularis carcinomája követte (két eset), de betegeink között cutan NHL, emlőrák, epehólyagrák, vastagbélrák és hasnyálmirigyrák is előfordult. Az átlagos túlélés betegeinknél 4,7 év. Bár a daganatos betegek alacsony száma nem teszi alkalmassá a kohorsz

részletes statisztikai elemzésre, a malignitások összességét tekintve a rheumatoid arthritises betegek valamivel veszélyeztetettebbek (SIR: 1,12) a Health for All adatbázis átlagpopulációs adataihoz képest. A különböző daganattípusokat tekintve a rheumatoid arthritises betegeink adatai alapján számolt SIR-értékek 2–70 között változnak. Legmagasabb a hörgőrák (10,9, hat eset) és a pajzsmirigyrák (70,7, két eset) SIR-je. Bár az epehólyagraké is 18,5, itt csak egyetlen eset szerepelt. *Smitten* és munkatársai (9) összesen 21, a témához tartozó közlemény metaanalízisét végezték el. Az összes malignitás SIR-értéke a miénkhöz hasonló, 1,05 volt. Ezen metaanalízisben a lymphoma bizonyult a leggyakoribbnak (SIR: 2,08), a második leggyakoribb a bronchuscarcinoma volt (SIR: 1,63). A colorectalis (SIR: 0,77) és emlőrák (SIR: 0,84) incidenciáját az átlagpopulációhoz képest csökkentnek találták. *Bernatsky* és munkatársai (2) összefoglalójában, több nagy kohorsz adatait összevetve, az össz-SIR 0,95 és 1,07 között változott. A hörgőrák incidenciája itt is megnőtt (SIR: 1,48), míg az emlőráké csökkent (SIR: 0,83). *Wolfe* és munkatársai (14) 18 000 rheumatoid arthritises beteget magában foglaló metaanalízisében a lymphoma SIR-értéke 1,9-nek bizonyult.

Ami a 13 betegünk státusa és a daganatkeltés közti kapcsolat egyéb aspektusait illeti, mint láttuk, a rizikófaktorok közül egyértelműen a tartósan aktív alapbetegség az elsődleges (1, 16). A remisszióban lévő betegekhez képest az igen aktív arthritisek daganatrizikója 26–70-szeres is lehet (1, 16). E tekintetben – a terápiával kapcsolatos aggályok ellenére – nem lehet kérdéses, hogy az ízületi gyulladást agresszíven csökkenteni kell. Saját daganatos betegeink is döntően a súlyosabb rheumatoid arthritis kórformához tartoztak: többségükönél számos DMARD-ra, sőt, biológiai terápiára volt szük-

ség, jelentős részükönél magas reumafaktor-, illetve anti-CCP-szérumkoncentrációt mértünk, sok beteg már egy vagy több ízület protézizálásán is átesett. Az egyéb faktorok közül a dohányzás mind a rheumatoid arthritis kialakulásában, mind a daganatkeltésben szerepet játszik (20). Vizsgált betegeink csaknem fele, a hörgőrákosok 83%-a dohányzott. A betegségfennállás, különösen, ha az eltelt évek alatt az arthritis többnyire aktív volt, szintén patogenetikai jelentőségű lehet (1, 16, 20). Tumoros betegeink között a rheumatoid arthritis átlagos fennállása a tumor kezdetén 11 év volt, de betegeink között 20 évnél hosszabb ideje rheumatoid arthritises személyek is szerepeltek.

A nemi arány kérdése vitatott, mindenestre figyelemre méltó, hogy amíg az összes rheumatoid arthritises betegünk között a nők háromszoros számban szerepeltek, addig a daganatos rheumatoid arthritisek között több mint ötször több volt a nőbeteg. Tankönyvi adat, hogy a rheumatoid arthritis lefolyása és prognózisa a nők között rosszabb (20); ez közvetve magyarázhatja, hogy a daganatos betegek között még nagyobb a női túlsúly. Két beteg szekunder Sjögren-szindrómában is szenvedett, ez önmagában is fokozza a daganatrizikót.

Kiemelve a bronchuscarcinomát, amiből hat esetünk is volt, a rizikófaktorok közül külön kiemelhető a dohányzás (a hat beteg közül öten dohányoztak) és esetleg a methotrexat tüdőfibrosist okozó mellékhatása (öten tartósan szedtek methotrexatot). Manifeszt tüdőfibrosis és ennek talaján a hörgőcarcinoma kifejlődését csak a 6. betegnél tudtuk folyamatában követni.

A gyógyszerek okozta tumorképződés patogenezisében számos faktor vehet részt. Egyes gyógyszerek a DNS-t direkt módon károsítják, ezért mutagének, ami tartós alkalmazás során fokozza a rák valószínűségét. Az általános immunszuppresszió az Epstein–Barr-vírus által indukált lymphomák kialakulásában játszhat szerepet. A cyclophosphamid direkt szöveti toxicitás révén okoz húgyhólyagrakot. A tumorok kialakulása arányos a kezelés időtartamával és a gyógyszer kumulatív dózisával is (5, 18, 19). A legutóbbi évekig csupán kis számú beteg kapcsán jelentek meg ellentmondásos közlemények az immunszuppresszív szerek és a nettó rákkeltő vagy rákellenes hatás vonatkozásairól. Ennek oka, hogy legalább 10–20 éves kezelési tapasztalat (a biológikumok esetében ezt az időhatárt csak mostanában értük el) és az ilyen hosszú idő alatt összegyűlt adatok szükségesek ahhoz, hogy egy-egy szer tumorkeltő hatásáról nyilatkozni lehessen. Az elmúlt egy-két évben több nagy metaanalízis is megjelent, hogy eldöntse a vitát (12–15).

A klasszikus DMARD-ok közül a tumorgenezis szempontjából legkockázatosabb cyclophosphamidot ma már nemigen alkalmazzuk rheumatoid arthritisben, legfeljebb rheumatoid vasculitisben (1, 20); alkilálószert, így citotoxikus, mutagén és carcinogén. Rheumatoid arthritisben elsősorban húgyhólyag-, bőrrák, lymphoma és leukaemia alakulhat ki tartós cyclophosphamidkezelés mellett. A hólyag- vagy bőrrák kialakulásának 1,5–4-szeres kockázata van (1, 19). A

rizikófaktorok közé tartozik a kumulatív összdózis, a kezelés időtartama és az egyidejű dohányzás is (5, 19).

A rheumatoid arthritis kezelésében arany standard methotrexat mellékhatásprofilja általában jóval kedvezőbb. Nincs egyértelmű bizonyítékunk arra, hogy önmagában fokozná a szolid tumorok kialakulásának esélyét. Néhány közlemény azonban megerősíti, hogy a methotrexatkezelés következtében fokozódhat a lymphoproliferatív kórképek rizikója (1, 21). Az irodalomban eddig mintegy 50, methotrexattal kezelt rheumatoid arthritises betegen írták le lymphoma kialakulását. A betegek többségénél B-sejtes lymphoma alakult ki, gyakran extranodális érintettséggel. A minták csaknem felében mutattak ki Epstein–Barr-vírust (5, 21). A methotrexat okozta szekunder lymphoma patogenezisében az említett virális tényező mellett a CD5⁺ B-sejtek malignus transzformációja, direkt onkogén hatás, a B-sejtek csökkent apoptózisa, illetve csökkent NK-sejt-aktivitás szerepelhet (5, 21). Összességében azonban több, hosszú, longitudinális vizsgálat is cáfolja a methotrexat ilyen jellegű kockázatát, sőt, elképzelhető, hogy a methotrexatkezelés nettó hatása, az alapbetegség aktivitásának visszaszorítása révén, inkább a daganatrizikó csökkentése irányába mutat (5, 16, 18).

Az azathioprint ma már inkább szisztémás autoimmun kórképek kezelésére használják, rheumatoid arthritisben elvétve. Tartós azathioprinterápia mellett mind a szolid tumorok, mind a hematológiai malignitások (lymphomák és leukaemiák) kialakulásának esélye nagyobb lehet (16, 19). A lymphoma tekintetében ez a rizikó mintegy tízszeres lehet az átlagpopulációhoz képest. Az azathioprin esetében is a kumulatív dózis a legfőbb rizikófaktor (5, 19).

Bár a cyclosporin A-t a 80-as évek eleje óta alkalmazzuk rheumatoid arthritisben, mégsem gyűlt össze elegendő betegre vonatkozó adat, hogy meghatározzuk esetleges onkogenitását (19). Összesen 1000, cyclosporin A-val kezelt rheumatoid arthritises beteg retrospektív analízise során nem igazolódott a malignitások nagyobb kockázata (5). Az is fontosnak látszik, hogy rheumatoid arthritisben kisebb dózisokat alkalmazunk, mint szervtranszplantáció során.

A leflunomid is viszonylag rövid ideje szerepel a rheumatoid arthritis terápiás palettáján ahhoz, hogy a hosszabb távú mellékhatásokat megbecsüljük (5).

Baecklund és munkatársai (16) metaanalízisükben több klasszikus DMARD tumorkeltő hatását vizsgálták, és az azathioprin kivételével (amely négyszeres rizikónövekedést okozott), egyik bázisterápiás szer esetében sem észleltek daganatkeltő hatást.

Az utóbbi két évtized terápiájában a biológiai szerek jelentettek áttörést. Számos kutatócsoport vizsgálta a TNF- α -ellenes kezelés (infliximab, etanercept és adalimumab) és a malignus kórképek közötti összefüggést (11–15). Az első nagy tanulmányban Geborek és munkatársai (11) 757 rheumatoid arthritises, infliximabbal vagy etanercepttel kezelt beteget vetett össze egy 800 betegből álló, konvencionális DMARD-terápiát kapó csoporttal. A biológiai terápiában részesülő csoportban

a lymphomák kialakulásának rizikója 4,9-szeres volt a másik csoporthoz képest. Az összes daganat tekintetében azonban nem észleltek rizikófokozódást (11). Bongartz és munkatársai (12) kilenc, legalább 12 hetes tanulmány adatait elemezve, az anti-TNF-szerekkel kezelt betegeken a daganatképződés rizikóját háromszorosnak ítélte. A legtöbb vizsgálatban a malignitások gyakorisága összefüggést mutatott a biológiai szerek magasabb kumulatív dózisával. Wolfe és munkatársai két alkalommal, 2004-ben (14), majd 2007-ben (15) 19 000 rheumatoid arthritises beteg követéses elemzéséről számoltak be. A korábbi vizsgálatban az infliximabot vagy etanerceptet kapók lymphomaincinciája 2,9 volt a konvencionális DMARD-dal kezeltékhez képest (14). A lymphomaképződés a magasabb életkorral függött össze (14). Ezzel szemben a 2007-es vizsgálatban, ahol a betegek fele biológiai szert kapott, a biologikummal kezelt versus nem kezelt csoport között nem mutatkozott különbség (SIR: 1,0) (15). A vizsgálatokból az is kitűnik, hogy biológiai terápiát eleve a tartósan magasabb aktivitást mutató, többféle DMARD-ra refrakter, eleve rosszabb prognózisú betegek kapnak, akiknél a lymphomarizikó már az alapbetegségből adódóan is eleve megnövekedett (11–13). Az a tény pedig, hogy nagyjából ugyanazon 18–19 ezer beteg követése során ugyanaz a munkacsoport 2004-ben fokozott lymphomarizikót észlelt anti-TNF-terápia mellett, 2007-ben pedig már nem, amellet szól, hogy a biologikumok szélesebb körű, körülmények között alkalmazása, a nagyobb rutin önmagában is eltüntetheti az esetleg fokozott kockázatot. Emellett az is elképzelhető, hogy a legutóbbi években már jóval több karbantartott, jól kezelt, kevésbé aktív gondozott beteg van világszerte (14, 15).

Az újabb biologikumok közül a B-sejteket gátló anti-CD20 antitest, a rituximab esetében a fentiek ellenkezője, a lymphoma elleni védelem merül fel. A rituximabot ugyanis eleve a B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma kezelésére fejlesztették ki, és csak újabban került rá a rheumatoid arthritis kezelési palettájára (22). Más, alapvetően B-sejtes patogenezisű kórképekben, például primer Sjögren-szindrómában az alapbetegségből eredő fokozott lymphomarizikót rituximabbal csökkenteni tudták (23). Rheumatoid arthritisben e tekintetben még nincs direkt vizsgálati adat.

Ami saját betegeinket illeti, a valószínűleg carcinogen cyclophosphamidot és azathioprint ma már alig használjuk a napi gyakorlatban; betegeink közül mindössze egy fő kapott cyclophosphamidot. A methotrexat elvileg fokozhatja a lymphoma kialakulásának rizikóját, de hosszabb távon inkább csökkenti a rheumatoid arthritishez társuló daganatképződést (1, 18, 19). Betegeink jelentős része kap(ott) methotrexatot. Az elmúlt évek nagy metaanalízisei felvetik, hogy az anti-TNF biologikumok növelhetik a lymphoma kialakulásának rizikóját (12–15). A legújabb, 2008 májusában megjelent összefoglaló azt szögezi le, hogy az anti-TNF szerek direkt carcinogenitása nem valószínű, és a hatás-kockázat viszonyát mérlegelni kell (13). A mi betegeink között csak négyen kaptak biológiai te-

rápiát, és az ok-okozati összefüggést nem tudtuk igazolni. Tanszékünkön jelenleg 200-nál több rheumatoid arthritises beteg kapott anti-TNF-kezelést, lymphoma eddig egyetlen esetben sem fordult elő. A gyógyszeres kezelés és a daganatkeltés összefüggéseinek vizsgálatakor mindenképpen figyelembe kell venni, hogy a hosszú távú mellékhatásokat illetően az egyes szerek esetében legalább 15-20 éves tapasztalat szükséges az egyértelmű következtetések levonásához (1, 13).

A korai diagnózis (új laboratóriumi és képalkotó lehetőségek), a szélesedő terápiás paletta és a centrumokban végzett aktív gondozás következtében a rheumatoid arthritises betegek egyre nagyobb aránya hosszabb ideig él, emelkedik a gondozott betegek átlagéletkora, ezért várhatóan növekedni fog a krónikus szervi károsodások, így elsősorban a vascularis betegségek és a társuló tumorok előfordulási gyakorisága. Saját adataink és mások eredményei arra hívják fel a figyelmet, hogy az arthritises betegek körében nő a tumoros morbiditás. Ha a gondozást arthritiscentrumokban végzik, a szekunder tumorok prevalenciája – valószínűleg a korai diagnosztika és az alapbetegség korai agresszív kezelése következtében – alacsonyabb lehet, mert a malignitások kialakulása elsősorban a tartósan aktív alapbetegséggel függ össze. Nagyon fontos tehát, hogy a rheumatoid arthritist korán és agresszíven kezeljük, emellett a magasabb rizikójú csoportokban szűrővizsgálatokat végezzünk és a daganat gyanúja esetén részletes tumorkutatást végezzünk.

Összegzés

Több autoimmun gyulladásos reumatológiai kórképben, így rheumatoid arthritisen is növekedhet a szekunder tumorok kialakulásának rizikója. Az irodalomban a lymphoproliferatív kórképek és a hörgőrák szerepelnek gyakrabban, míg a colorectalis daganatok és az emlőrák rizikója valamelyest csökkent.

A reumatológiai terápiában alkalmazott immun-suppresszív szerek közül elsősorban a cyclophosphamid esetében valószínűsíthető onkogenitás, míg a methotrexat és az anti-TNF biológikumok szerepe nem egyértelmű. A tanszékünkön gondozott 516 rheumatoid arthritises beteg közül 13 betegnél alakult ki malignus tumor a követés során. A mi betegcsoportunkban a bronchuscarcinoma kialakulása volt a leggyakoribb, emellett azonban, bár esetszámunk kicsi, az összes malignus tumor incidenciája fokozódhat az átlagpopulációhoz képest. A rheumatoid arthritis korai diagnózisa, agresszív terápiája és a szoros gondozás következtében hamarabb felismerhetővé, esetleg elkerülhetővé válik a döntően hosszabb betegséggennállást követően kialakuló szekunder tumorok jelentkezése.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk Hodosi Katalinnak az adatfeldolgozásban nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért. A munka az OTKA T048541 jelzésű pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

- Szekanecz É, András Cs, Kiss E, Tamási L, Szántó J, Szekanecz Z. Szisztémás autoimmun kórképekben és immun-suppresszív terápia következtében kialakuló szekunder tumorok. *Magy Immunol* 2006;5:10-15.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:129-34.
- Zvaifler NJ. Cancer and miscellaneous arthropathies. In: *Rheumatology*. Klippel JH, Dieppe PA (eds.). Mosby, Chap. 1998; 5(28):345-98.
- Marmur R, Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. *Postgrad Med J* 2002;111:95-102.
- Chakravarty EF, Genovese MC. Musculoskeletal syndromes in malignancy. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Harris ED jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB (eds.). 7th edition. Elsevier-Saunders; 2005. p. 1754-72.
- Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008;101:59-62.
- Tarr T, Györffy B, Szekanecz É, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G, et al. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Ann NY Acad Sci* 2007;1108:76-82.
- András C, Panyi A, Constantin T, Csiki Z, Szekanecz É, Szodoray P, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008;35:438-44.
- Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.
- Askling J. Malignancy and rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:421-6.
- Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
- Askling J, Bongartz T. Malignancy and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:334-9.
- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51.
- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56:1433-9.
- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
- Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos H, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
- Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999;26:1705-11.
- Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985; 21:44-9.
- Szekanecz Z, Surányi P, Tamási L. Rheumatoid arthritis. *Sanofi-Aventis* kiadás, 2006.
- Beauparlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:148-54.
- Szekanecz Z. Rituximab rheumatoid arthritisben. *Magy Immunol* 2007;6:36-41.
- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-50.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.